

التأثير الجانبي لعقار الأسبرين وحدوث الإجهاض في الفئران البيض السويسرية *Mus musculus*

زينب كريم التميمي
قسم علوم الحياة - كلية العلوم للبنات
جامعة بغداد

الخلاصة

تهدف الدراسة الحالية الى التعرف على مدى تأثير عقار الأسبرين *Acetylsalicylic acid* على الحمل لاناث الفئران البيض السويسرية البالغة *Mus musculus*.

أستخدم في هذه الدراسة 18 فئران بيض 12 اناث و 6 ذكور، قسموا على ثلاث مجموعات جرع افراد المجموعة الاولى والثانية فمويا بمقدار (0.5) مل من عقار الأسبرين بتركيز (50) مايكروغرام/ كغم من وزن الجسم/ يوميا لمدة 30 يوم. اما المجموعة الثالثة فقد جرعت ب (0.5) مل من الماء المقطر بوصفها مجموعة سيطرة.

ظهرت نتائج المعاملة للأسبرين الى حدوث حالات الإجهاض بعد الأسبوع الأول والثاني من الحمل لإناناث فئران المجموعة الثانية والمعاملة بالأسبرين بتركيز (50) مايكروغرام/ كغم من وزن الجسم بعد مخالطتها بالذكور، مقارنة بمجموعة اناث فئران السيطرة، كما تم ملاحظة عدم حدوث الحمل لفئران المجموعة الأولى والمجرعة بالعقار بنفس التركيز قبل مخالطتها بالذكور السليمة، مقارنة مع اناث السيطرة التي أنجبت فئران سليمة بعد المدة الطبيعية من الحمل وهي 21 يوم.

من النتائج أعلاه نستطيع الاستنتاج بان لعقار الأسبرين تأثيرا سلبيا على الحمل في اناث الفئران البيض السويسرية.

الكلمات المفتاحية: اسبرين، الحمل، البروستاكلاندينات، الفئران البيض.

The side Effect of Aspirin drug and Abortion occurrence in Swiss white mice *Mus musculus*

Zainab Karim Al-Timimi
Biology Department- college of sciences for women
University of Baghdad

Abstract

This study was designed to detect the side effects of Aspirin drug on abortion occur of Swiss white mice.

They were divided into three groups. the first ,second were orally treated with (0.5) ml of Aspirin of 50 microgram/kg body weight per day. The third group was given (0.5) ml of distilled water as a control group. Continued dosage (30) consecutive days in order to identify the effect of three drug in pregnancy in mice.

Treatment led to the occurrence of abortion after the first and second week of pregnancy to female mice in the second set, and Aspirin treatment concentration of 50 microgram/ kg compared to the control group.

Also noted the lack of pregnancy for mice that have been treatment same concentration of the first and second set before being mated with the normal males compared with females that gave birth control mice natured.

From the above results, it could be concluded that the drug Aspirin has a negative effect on pregnancy in Swiss white mice.

Key words: Aspirin, Pregnancy, Prostaglandins, White mice.

المقدمة

بعد الأسبرين من مضادات الالتهابات- غير الستيرويدية المضادة للالتهاب
Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs ويرمز لها (NSAIDs)، وقد أستعمل
هذا المصطلح لتمييزها عن الأدوية الستيرويدية الأخرى (17) كونها خافضة للألم
reducing ومضادة للحمى Antipyretic والالتهاب Anti-inflammation (1).
استخدمت هذه المجموعة من العقاقير قبل نحو 2500 سنة مضت لأنها تعالج
الكثير من الأمراض وخاصة المزمنة منها Chronic مثل التهاب المفاصل Rheumatoid
arthritis والتهاب العظام osteoarthritis (24)، كما يعتبر الأسبرين أحد أشهر الأدوية
في العالم وأكثرها شعبية عندما انقذ بلايين البشر من الحمى والنوبات القلبية والدماغية والالام
الروماتيزية وأنسداد الشرايين ومازال حتى الان يعتبر علاجاً متميزاً على بدائله مثل الوارفارين
المانع لتجلط الدم في المفعول المرجو منه (3).
وقد اتسعت الاستخدامات العلاجية لها حتى شملت مختلف الحالات المرضية وفي
الوقت الحاضر يستخدم الأسبرين على نطاق واسع بجرعات قليلة للوقاية من الجلطات التي
تؤدي إلى أزمة قلبية أو جلطة دماغية وخصوصاً بعد سن الأربعين، وذلك لمنعه تجمع
الصفائح الدموية مما يؤدي إلى زيادة سيولة الدم (13).
بعد الأسبرين من الأدوية المثبطة لعمل إنزيم Cyclooxygenase في
صنع مركبات فسيولوجية مهمة في الجسم تسمى Prostanoid من حامض الاراشيدونك
Arachidonic acid، إذ يتنافس هذا العقار مع الحامض بالارتباط مع الإنزيم
Cox-2 (14؛ 21) وعلى الرغم من وجود الكثير من الدراسات حول العقاقير فإنها
تبقى بحاجة إلى تفصيلات دقيقة ومستمرة عن مدى تأثيرها وان كانت بعض هذه الدراسات
تشير إلى التشوه المظهري Morphological Malformation الذي قد يحصل نتيجة تناولها
في إثناء مراحل التكوين الجنيني المبكرة والمتأخرة (6؛ 23؛ 25). يتأثر التكوين الجنيني
خلال مدة النمو بعدد كبير من العوامل الداخلية والمؤثرات الخارجية أو العوامل المولدة للمسوخ
Teratogens التي تسبب تشوهات مظهرية وعيوبا ولادية، فيتأثر التكوين الجنيني بالعامل
المولد للمسوخ اعتمادا على وقت التعرض له فإذا كان التعرض في المراحل الأولى Early
stages من التكوين الجنيني فإنه قد يؤدي إلى موت الجنين Embryonic death وإذا
كان التعرض في المرحلة المتوسطة Middle stage من التكوين الجنيني وهي مرحلة تكوين

الأعضاء فإنه يؤدي إلى عيوب تركيبية Structural defects في الأعضاء إما في المرحلة المتأخرة Late stage من التكوين الجنيني فإنه يؤدي الى عوق أو تأخير النمو Growth retardation (22). هناك الكثير من الأدوية التي تسبب تشوهات مظهرية للأجنة وتحديدًا عند اخذ إلام العقاقير خلال مدة الحمل فالأدوية المضادة للصرع تسبب تشوهات الوجه وتشوهات الجهاز التناسلي والبولي وتشوهات الجهاز الهضمي (16). إن سوء استخدام العقاقير يؤدي إلى تأثيرات جانبية قد تكون مدروسة ومعروفة وتظهر تأثيرات غير محسوبة، واحد هذه العقاقير هو عقار الدلتايزم وهو من الأدوية الفعالة لعلاج حالات ارتفاع ضغط الدم والذبحة الصدرية (19؛ 9؛ 10).

يسبب استعمال الأسبرين تغيرات نسجية مرضية في معظم أنسجة الجسم فقد أوضحت دراسة (18) أن الجرعة العالية من الأسبرين تحدث فشلا كلويا مزمنًا Failure chronic renal كما يؤدي الأسبرين الى تلف بطانة المعدة، مما يسبب ألم في البطن وحدوث القرحة عند استمرار تناوله خلال 30 يوم أو نزيف يؤدي الى خروج دم (5)، كما يعمل الأسبرين على تثبيط عمل أنزيم السايكلوأكسجينيز Cyclooxygenase المسؤول عن تصنيع مادة البروستوكلاندينات Prostaglandins في مخاطية المعدة. أن هذه المادة موجودة في خلايا الطبقة الظهارية المبطنة للمعدة هي المسؤولة عن حماية هذه الطبقة الظهارية من تأثيرات الوسط الحامضي المعدي المتمثل بحامض الهيدروكلوريك الذي تفرزه خلايا تلك الطبقة (11).

المواد وطرائق العمل

أستخدم في هذه الدراسة 18 من الفئران البيض البالغة *Mus musculus* وبعمر 6-8 أسبوع وقد كانت أوزانها تتراوح بين 25-30 غرام. تم الحصول عليها من البيت الحيواني التابع لمركز بحوث التقنيات الاحيائية/ جامعه النهرين. قسمت الحيوانات على ثلاث مجاميع رئيسيه وضعت الحيوانات في أقفاص وتم تربيتها في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة/ جامعة بغداد. غذيت الفئران بالعليقة الخاصة (2) وأعطيت الماء بصوره مستمره. وضعت إناث الفئران المهية للإخصاب مع الذكور وبنسبه ذكر واحد لكل اثنتين في كل قفص خلال ساعات الليل، تم التأكد في صباح اليوم التالي من حدوث الإخصاب وذلك

بملاحظة السداة المهبلية Veginial plug في الأنثى المخصبة (20) قسمت الحيوانات على ثلاث مجاميع:

- المجموعة الأولى:

تتألف من 4 إناث و2 ذكور وواقع ذكر واحد لكل أنثيين، تم إعطاء جرعة الأسبرين بتركيز 50 مايكروغرام/ كغم من وزن الجسم الى الإناث فقط قبل خلطها مع الذكور ولفترة معينة من التجريع وبعد ذلك تركت للتزاوج.

- المجموعة الثانية:

تتألف أيضا من 4 إناث و2 ذكور وواقع ذكر لكل أنثيين، تم إعطاء جرعة الأسبرين بتركيز 50 مايكروغرام/ كغم من وزن الجسم الى الإناث فقط بعد خلط الإناث مع الذكور ولمدة 7 أيام وبعد التأكد من حدوث الإخصاب والحمل.

- المجموعة الثالثة:

اعتبرت حيوانات سيطرة والتي تتألف من 4 اناث و2 ذكور وواقع أنثيين لكل ذكر وتركت الفئران للتزاوج بدون تجريع.

اما بالنسبة للعقار المستخدم في هذه الدراسة فهو الأسبرين Aspirin المنتج من الشركة العامة لصناعة الأدوية والمستلزمات الطبية في سامراء- العراق (S.D.I.IRAQ) المصنع بشكل أقراص Tablets بتركيز 100 ملغم/ كغم للقرص الواحد، وحضرت هذه التراكيز التي استخدمت في تجارب البحث وأعطيت هذه التراكيز فمويا Orally بواسطة محقنة خاصة معدة لهذا الغرض لضمان حصول الحيوان على الجرعة الكاملة. استخدم التركيز 50 مايكروغرام/ كغم في تجربة البحث التي حضرت من محلول الخزن Stock Solution اما بالنسبة لمدة التجريع فقد استمرت 30 يوم.

النتائج

تأثرت إناث الفئران البيض السويسرية Swiss female white mice المجرعة بعقار الأسبرين بجرعة تركيزها 50 مايكروغرام/ كغم، وقد انعكس ذلك على ظهور الحالات الآتية:

- المجموعة الأولى: جرعت هذه المجموعة من الإناث بالأسبرين قبل خلطها مع الذكور وبعد ترك الفئران للتزاوج لوحظ عدم حدوث إي حمل للإناث طوال مدة التجريع اليومي، عند مقارنتها بإناث مجموعة السيطرة.

- المجموعة الثانية: جرعت إناث هذه المجموعة بالأسبرين بجرعة 50 مايكروغرام/كغم يوميا بعد التأكد من حدوث الحمل وذلك بتركها فترة 7 أيام مع لضمان حدوث التزاوج الذكر وملاحظة السدادة المهبلية وبعد هذه الفترة، حصل الإجهاض للإناث المجرعة بالعقار بعد اسبوع من الحمل (شكل، 1) وقسم من الإناث أجهضت أجنحتها بعد أسبوعين من الحمل (شكل، 2) قبل أكمال مدة حملها وهي 21 يوم وقد تم تصوير احد الأجنة المجهضة. شمل الإجهاض جميع الإناث المجرعة، حيث تم عزل كل أنثى في قفص.

- المجموعة الثالثة: تركت كمجموعة سيطرة والتي لم تحصل على أية جرعة للعقار، فقد تم التزاوج والحصول على ولادة طبيعية للإناث بعد 21 يوم.

تم تصوير واحد من الأجنة المجهضة بعد الأسبوع الأول والثاني من الحمل وقد قورنت بفئران مولودة حديثا (شكل 3 و 4).



شكل (1): جنين مجهض للفئران البيض المعاملة بعقار الأسبرين بتركيز 50 مايكروغرام/كغم في الأسبوع الأول من الحمل.



شكل (2): جنين مجهض للفئران البيض المعاملة بعقار الأسبرين بتركيز 50 مايكروغرام/
كغم في الاسبوع الثاني من الحمل.



شكل (3): مقارنة بين جنين مجهض في الأسبوع الأول على اليمين وفار مولود حديثا على
اليسار.



شكل (4): مقارنة بين جنين مجهض في الأسبوع الثاني في الأعلى وفار مولود حديثا في الاسفل.

المناقشة

بينت النتائج التي أجريت على إناث الفئران البيض المجرعة بعقار الأسبرين بجرعة 50 مايكروغرام/ كغم من وزن الجسم تأثيرها بالعقار بالنسبة للمجموعة الأولى المجرعة بنفس الجرعة فقد لوحظ عدم حدوث إي حمل للإناث المجرعة، عند مقارنتها بإناث مجموعة السيطرة، والسبب في هذا الاختلاف يعزى إلى تأثير عقار الأسبرين السلبي في عملية الإباضة ovulation في الإناث البالغة mature female وهذا يتفق مع ما توصل إليه الباحث (4) إلى تأثير الأسبرين المثبط لإفراز هرموني LH, FSH من الغدة النخامية وبالتالي يثبط تصنيع البروستاكلاندينات، الضرورية لعملية الإباضة، حيث أكد الباحث ضرورة وجود

البروستاكلاندينات في عملية الاباضة عند حقن اناث الجرذان بعقار الاسبرين بجرعة 7.5 mg/kg يوميا تحت الجلد ولمدة يومين، ان ميكانيكية عمل الأسبرين في تثبيط عمل البروستاكلاندينات تعود إلى إن العقار يتنافس مع حامض الاراشيدونك *Arachedonic acid* بالارتباط بموقع خاص في إنزيم COX-1, COX-2 يدعى بالموقع غير الاختياري-Non selective binding site إذ يتشابه كلا الإنزيمين بوجود هذا الموقع، وبه ترتبط الأدوية غير الستيرويدية جميعها مهما كان نوعها (15). إما بالنسبة لمجموعة إناث الفئران البيض المجرعة بنفس العقار والتي تركت مدة 7 أيام مع الذكور ومع التأكد من حدوث الحمل وذلك بملاحظة السدادة المهبلية، فقد لوحظ حدوث إجهاض لاجنتها والتي امتازت بصغر حجمها مع ملاحظة حدوث بعض التشوهات في الوجه ويعود سبب ذلك إلى تأثير الأسبرين على البروستاكلاندينات المسؤولة على إدامة الحمل إذ تعمل هذه البروستوتوكلاندينات خاصة نوع E على غرس الأجنة في بطانة الرحم وعدم حدوث التقلص لعضلات الرحم (7). تتفق هذه النتيجة مع ما توصل إليه (8) بعد إجراء الدراسات حذر فيها النساء الحوامل من خطر الإجهاض miscarriage كون هذا العقار مؤثر في الأجنة خلال المراحل الأولى من تكوينها، إن احد أسباب حدوث الإجهاض يعود إلى تثبيط عمل البروستاكلاندينات المسؤولة عن النزود الدموي للأوعية الدموية المغذية للجنين وذلك بحدوث التوسع والتقلص للأوعية الدموية بفعل البروستاكلاندينات الموجودة في النسيج العضلي muscle tissue المكون للأوعية الدموية(12).

المصادر

1. الجبوري، نعمة حسوني مهدي. (2009). تأثيرات مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في مخاطية المعدة في الجرذان مقارنة بين الأدوية المثبطة للانقائية لعمل أنزيم الكوكس 2 وتلك المثبطة انتقائيا لعمل هذا الأنزيم. مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية، المجلد الخامس والعشرون، العدد الثاني.
2. العكيدي، وعد صبري شاهر. (2002). تأثير ثمار شجرة السبج Melinazedarach في بعض الانسجة والخصوبة في الجرذان *Rattus norvegicus*. اطروحة دكتوراه. كلية العلوم، جامعة الموصل.



3. كاظم، محمد جواد الطبية. (2010). تأثير الأسبرين على صفة الإنتاج في فروج اللحم. مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية، العدد الثاني، المجلد 18.
4. Adnan, S.; Ahmed, M. and Fouad, K. (2007). Pharmacological effects of low-dose of aspirin on ovulation rate in mature cycling female mice. Fertility society Journal, 12 (1): 47-52.
5. Carolyn, P. K.; Fook, H.; Wong, S. and Lau, Y. K. (2000) Upper Gastrointestinal Bleeding During Anti- platele Therapy. J. Medical diary. 13(3): 27-30).
6. Dalens, B.; raynaud, E. J. and Gaulme, J. (1980). Possible teratogenicity of valporic acid J. of pediatric. 98(3): 508.
7. David A. C.; Daljeet B. and Gerard C. (1997). Effects of prostaglandin synthesis inhibition on spontaneous and endotoxin induced abortion in mice. Journal of Repr. Immun, 24 (1): 29-44.
8. Fiala, C.; Swahn, M. L.; Stephansson, O. and Danielsson, KG. (2005). Effect of The non steroidal anti- inflammatory druge on medical abortion with weeks gestation. Hum. Repro. 20 (11): 3072-3077 .
9. Ganjali, M. R.; Razavi, T.; Dinarvand, R.; Riahi, S. and Norouzi, P. (2008). New diltiazempotentiomertricmembranc sensor stands on theoretical calculations as auseful device for diltiazem hydrochloride analysis in pharmaceutical formulation and urine int. j. of electrochemical science, 3:1543 -1558.
10. Harvey, R. A. and Champe, P. C. (2009). Pharmacology, Ed. Lippincott Williams & wilkins, awolterskluwer co. now York: 206–225.
11. Ishiwata, T.; Nakazawa, M.; Tevodsian, S. G. and Izam, S. (2003). Developmental changes in ventricular diastolic function correlate with change in ventricular myoarchitecturein normal mouse embryos am. Heart. Asso.inc. : 857– 893.
12. Kunli, D.; Liu. L. and Odouli R. (2003). Exposure to non-steroidal anti- inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ. Prod., 368:327-368.
13. Loomis TA, Hayes AW. Loomis's Essentials of Toxicology, 4th ed. New York: Academic Press, 1996.
14. Mennasse, R.; Hedwall, P. R.; Kraetz, J.; Pericine, G; Riesterer, L.; Sallmann, A.; Ziel, R. and andjaques, R. (1978). Pharmacological properties of Diclofenac sodium and its Metabolities. Scandinavian Journal of Rheu., 7(22): 5-6.

15. Morley, J. (2004). Mechanism of action of Aspirin in Inflammation. Center for veterinary medicine, 224(8): 1231-1232.
16. Morrow, J.; Russell, A.; Guthrie, E.; parsons, L.; Robertson, I.; waddell, R.; Irwin, B.; Mcgovern, R. C.; Morrison, P.J. and Craig, J. (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. J. neurosurg psychiatry. 77: 193– 198.
17. Ostensen, M. E.; Skomsvoll, J. F. and Green, G. A. (2004). Non-Steroidal anti-inflammatory drug. Expert. Opin. Pharmac., 5 (3): 571-580.
18. Phoon, C. k.; aristizabal O.; Worrada, D. M. ZhouB.; Baldwin, H. S. and Tranbull, D. H. (2004). Embryonic heart failure in fetal mice. Am. Heart asso.Lnc. :92-95.
19. Rang H. P.; Dale, M. M.; Pitter, M. J. and Moor, D. K. (2003). pharmacology ed. Churchill Livingstone Toronto, :263– 305.
20. Rugh, R. (1968). The mouse: its reproduction and development organogenesis burgess publishing. Journal of Fertility, (45):262.
21. Small, R. E. (1989). Diclofenac sodium. Journal of allergy and clinical Immunology, 8:58-545.
22. Stine, K. E. and Brown, T. M. (2006). principles of toxicology crc. Taylor & Francis group new York. 5: 133-135.
23. Tortora, G. J. (1992). principles of Human anatomy ed. Harper Collins publishers new York, :671-674, 733-745.
24. Warner, T. D. and Mitchell, J. A. (2004). Cyclooxygenase: new form, new inhibitors, and lessons from the clinic. The fASEB Journal, 18: 790-804.
25. Whittaker, S. G. and Faustman, M. (1992). effects of benzimidazole analogs on cultures of differentiating rodent embryonic cells. Toxicol. Appl. Pharmacol. 113(1):144-51.